

論文内容要旨

バイカリンの摂取が実験的歯の移動時の歯根吸収発現に
及ぼす影響についての検討

主指導教員：谷本 幸太郎 教授
(医歯薬保健学研究科 歯科矯正学)

副指導教員：宿南 知佐 教授
(医歯薬保健学研究科 生体分子機能学)

副指導教員：國松 亮 講師
(医歯薬保健学研究科 歯科矯正学)

木村 綾

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

矯正歯科治療は、歯周組織の骨リモデリングを利用して歯を移動させる医療であるが、これに伴う副作用の一つに歯根吸収が挙げられる。歯根吸収は臨床症状を伴うことなく進行し、時に治療の中断を余儀なくされたり、矯正歯科治療後の安定性に大きな影響を及ぼす。歯根吸収の発症因子として、過度な矯正力や治療の長期化に加えて、不正咬合の状態、歯根の形態および骨代謝疾患などの全身的要因が挙げられる。しかしながら、吸収した歯根を修復再生させる治療法はこれまでのところ確立されていない。

フラボノイド類化合物の一種であるバイカリンは、生薬の黄芩（オウゴン）の主成分であり、抗菌、抗炎症作用および骨添加活性などの作用を有することが知られている。しかしながら、バイカリンがセメント芽細胞の代謝調節機構に及ぼす影響については、不明な点が多く、さらに矯正的な歯の移動に伴う歯根吸収に対する影響は未だ明らかにされていない。したがって、歯周組織に対するバイカリンの効果が解明され、矯正歯科治療中に歯根吸収の予防処置を行うことができれば、より安全で安定した矯正歯科治療を行うことが可能である。

本研究では、バイカリンが実験的歯の移動に及ぼす影響について検討するとともに、ヒト培養セメント芽細胞（以下；HCEM）に対するフラボノイド類化合物バイカリンの影響について検討を行うこととした。

まず、ラットにおけるバイカリン摂取が実験的歯の移動時の歯根吸収発現に及ぼす影響について検討した。矯正用クローズドコイルスプリングを用いて、ラット第一臼歯を過度な矯正力にて牽引し、歯根吸収モデルを作製した。ラット歯根吸収モデルにバイカリンを経口摂取させ、歯根吸収発現に及ぼす影響について、移動距離、吸収面積について検討するとともに、免疫組織化学染色を用いて骨代謝関連マーカー（OPG、RUNX2、ALP、RANKL）発現について評価した。

次いで、バイカリン添加がHCEMの基質代謝能に及ぼす影響について検討した。HCEMにバイカリン添加を行った際の、骨代謝関連遺伝子（OPG、RANKL、RUNX2、ALP）について、定量PCRを用いて検討を行った。また、骨代謝関連タンパク質発現（OPG、RANKL、RUNX2、ALP）について、western blot解析を行った。そして、ALP定量を行うとともに、石灰化物の沈着をアリザリンレッド染色にて評価した。

最後に、バイカリン添加がHCEMにおけるWnt/ β カテニンシグナル伝達経路に及ぼす影響について検討を行った。Wnt/ β カテニンシグナル伝達経路阻害剤であるDkk-1を添加し、Dkk-1存在下におけるバイカリン添加が、骨関連遺伝子の発現、骨代謝関連タンパク質発現およびALP定量に及ぼす変化について検討を行うとともに、アリザリンレッド染色にて評価した。

その結果、以下の所見が明らかとなった。

1. 実験的歯の移動時において、歯の移動距離は、対照群とバイカリン投与群間に、有意差が認められなかった。また、免疫組織学的検討では、バイカリン投与群の第一臼歯では、対照群と比較してOPG、ALP、RUNX2の発現が亢進され、RANKLの発現が抑制された。さらに、歯根吸収面積において、バイカリン投与群では、対照群と比較して、有意に小さい値を示した。
2. HCEMは、バイカリン添加によりOPG、RUNX2、ALP等の骨代謝関連遺伝子の遺伝子発現の亢進が認められた。一方、RANKLの遺伝子発現は有意に抑制された。また、バイカリン

添加群は対照群と比較して、OPG、RUNX2、ALP の骨代謝関連タンパク質発現の濃度依存的な亢進が認められた。一方、RANKL のタンパク質発現は濃度依存的に抑制された。ALP 定量において、バイカリン添加群では、非添加群と比較しての有意な亢進が認められた。そして、アリザリンレッド染色による検討では、バイカリン添加群は、非添加群と比較して、石灰化沈着物の濃染が確認された。

3. バイカリン添加によって亢進された OPG、RUNX2、ALP の遺伝子発現およびタンパク質発現は、Wnt シグナル伝達経路阻害剤である Dkk-1 添加により抑制された。さらに、Wnt シグナル伝達経路阻害剤である Dkk-1 存在下において、バイカリン添加によって亢進された ALP 発現および石灰化沈着物の濃染が抑制された。

以上の結果より、バイカリンは HCEM の代謝調節機構に影響を与え、セメント質分化に関与していることが明らかとなった。そして、その作用機序として、Wnt/ β カテニンシグナル伝達経路を介していることが示唆され、セメント質吸収を抑制する可能性が示された。